FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

641

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 1947

Paul-Alfred BOURGUIGNAT

Né le 26 mai 1923

à Dijon (Côte-d'Or)

Les accidents cutanés de type lichénoïde au cours de la prophylaxie médicamenteuse du paludisme

Président : M. LAVIER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1947

4 JUIL 1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 1947

Paul-Alfred BOURGUIGNAT

Né le 26 mai 1923

à Dijon (Côte-d'Or)

Les accidents cutanés de type lichénoïde au cours de la prophylaxie médicamenteuse du paludisme

Président : M. LAVIER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1947

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET.
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.), CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK. LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutiqu et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (É.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^lle^ J. LEVY (*Pharmacologie*) OLIVIER (*Anatomie*)

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE
Anatomie patholog.	DELARUE. M^lle^ GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	CONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.

	MM.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto - rhino - laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurg.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE D'AUBIGNE. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérim.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY.

	MM.
Pathologie médicale	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien)

	MM.
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	MM.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. - CHARGÉS DE COURS

Radiologie ..... LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mmes DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MES GRANDS-PARENTS

En témoignage de ma profonde affection et de ma gratitude.

A MON EPOUSE

En qui j'ai trouvé le soutien le plus sûr.
En témoignage de mes sentiments les plus fidèles et les plus affectueux.

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAVIER

Professeur de Pathologie Exotique à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a guidé dans ce travail et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence. Nous le prions de vouloir bien agréer ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

Hommage respectueux.

A MES MAITRES A LA FACULTE DE MEDECINE
ET DANS LES HOPITAUX DE PARIS

En témoignage de reconnaissance pour leur enseignement.

Avec mon fidèle attachement.

INTRODUCTION

La dernière guerre qui, pendant six années porta ses méfaits à toutes les parties du globe ne fût pas sans avoir dé profonds retentissements sur l'actualité médicale. Des pays lointains furent le théâtre de combats sans cesse renouvelés, et par suite virent le passage de nombreuses troupes sur lesquelles ne devaient pas tarder à s'abattre les affections les plus diverses inhérentes à ces régions.

C'est ainsi qu'en Nouvelle-Guinée et dans le monde insulaire qui l'entoure, l'attention fut rapidement orientée vers une dermatose nouvelle, qui nécessita, au vu des statistiques, un nombre d'évacutations supérieur à toutes les autres affections cutanées.

Ce syndrome, qui, par certains aspects, rappelle singulièrement le lichen-plan des pays tempérés et, par d'autres, nos toxidermies médicamenteuses, semble le fait d'une étiologie particulière. Les auteurs furent en effet frappés de la constance avec laquelle cet ensemble dermatologique survenait chez des sujets soumis à un traitement antipalustre suppressif à base d'atébrine (quinacrine).

Nous nous proposons donc, après un bref historique, de présenter les différents aspects cliniques de cette dermatose, puis de démêler l'importance respective des divers facteurs étiologiques au premier rang desquels se trouve la médication atébrinique. L'étude de l'anatomie pathologique des lésions et les différents traitements proposés achèveront de constituer le faisceau de données qui nous permettra d'envisager le problème dans tout son ensemble.

HISTORIQUE

En 1937, Nayudu, aux Indes, signale plusieurs cas de troubles cutanés au cours de traitements antipaludiques dans lesquels l'atébrine jouait un rôle essentiel. En 1938, Storey fait des constatations sensiblement identiques. Ces diverses manifestations ne se rattachaient à aucun groupe dermatologique bien défini.

En 1942, Noogin et Calloway rapportent un cas net d'érythrodermie généralisée et exfoliante à la suite d'un traitement atébrinique.

En 1944, un Allemand, Mohr, note dans les troupes germaniques trois observations de réactions cutanées après un traitement analogue. L'une d'elle prit le le caractère d'un urticaire tenace.

En 1945 commence à fleurir une littérature plus importante. Elle émane de médecins, américains pour la plupart, des régions sud-ouest du Pacifique. Les descriptions sont d'ailleurs au début assez disparates. Mais peu à peu les vues s'orientent vers une même direction tant clinique que pathogénique.

La première publication intéressante est faite par Bagby. Il nous présente cinq cas de lichen-plan d'aspects différents : allant des simples papules liché-

noïdes jusqu'à des types de lichen bulleux ou hypertrophique. Il signale avoir vu les premiers cas en 1943 aux îles Salomons.

C'est ensuite le travail de NISBET, fait en Australie sur des troupes revenant de Nouvelle-Guinée. Il commence à classifier l'affection: il distingue en effet trois formes : eczématoïde, lichen hypertrophique, exfoliatrice généralisée.

Presqu'au même moment (octobre 1945), SCHMITT, ALPINS et CHAMBERS, dans le sud-ouest Pacifique également, font une étude portant sur 47 malades. Ils considèrent que l'évolution se fait en deux stades : une éruption initiale assez polymorphe conduisant vers une page de généralisation. Ces auteurs notent en outre, une atteinte des muqueuses.

Deux mois plus tard, EPSTEIN confirme sensiblement le tableau clinique décrit par NISBET. Il donne de plus, de précieux renseignements histologiques.

A la même époque, NELSON communique deux observations.

En mars 1946, GOLDBERG cite également un grand nombre de cas, toujours parmi les troupes américaines stationnées en Nouvelle-Guinée et dans les îles avoisinantes.

Enfin, ROSENTHAL produit un remarquable travail sur l'anatomie pathologique des lésions.

Ces auteurs sont unanimes à noter le rôle présomptif qu'il faut accorder à l'atébrine dans la genèse de ces manifestations.

ETUDE CLINIQUE

La « dermatite atébrinique complexe » peut se présenter sous plusieurs aspects différents. On peut envisager trois formes primitives :

— *dermatite lichénoïde pure ;*
— *dermatite eczématoïde ;*
— *dermatite mixte lichéno-eczématiforme.*

Ces trois formes peuvent évoluer vers la rétrocession ou souvent, vers une extension et une aggravation des lésions, qui va bientôt constituer une forme secondaire particulière dite *générale exfoliatrice.*

1° Dermatite lichénoïde :

D'une façon progressive, de *petites papules* apparaissent en des points variables des téguments. Ces éléments sont irréguliers d'aspect, souvent ronds ou ovalaires, plus rarement polygonaux. Leurs dimensions sont variables mais n'excèdent pas un à deux centimètres. Ils peuvent par la suite confluer en placards. Parfois on n'a pas affaire à de véritables papules, mais plus simplement à des *taches érythémateuses* très légèrement surélevées mais non infil-

trées. On ne peut mettre que d'une façon fort inconstante l'existance d'un réseau lichénien à la surface de ces lésions. Ces papules sont habituellement d'une coloration rose pâle.

Dans certains cas de lichen hypertrophique on est en présence de véritables *nodules* pouvant atteindre trois à quatre centimètres. Ils sont arrondis ou allongés, rouges et quelquefois squameux.

Ces différents éléments peuvent siéger sur n'importe quelle partie du corps, mais cependant apparaissent avec prédilection au niveau des paumes de mains, des plantes de pieds, des aisselles et des fesses.

Le prurit est beaucoup plus inconstant que dans le vrai lichen-plan. Il peut cependant présenter un caractère tenace.

Dans environ 20 % des cas on note des lésions muqueuses. Elles sont surtout constituées par un enduit blanchâtre finement réticulé et légèrement saillant. On les voit surtout au niveau de la cavité buccale ; toutefois des gastroscopies ou des rectoscopies ont montré des éléments identiques sur ces deux muqueuses.

L'intensité des lésions est variable. Une tendance extensive se manifeste surtout au niveau des membres. L'évolution peut alors se faire dans deux directions opposées : soit vers la régression et la guérison, soit vers la transformation en dermatite exfoliatrice généralisée.

Cette dernière éventualité ne se voit toutefois que dans la minorité des cas, la forme lichénienne pure étant, en effet, des trois formes celle qui voit le moins souvent son évolution se faire dans ce sens. Le pronostic est par conséquent meilleur que dans les autres variétés.

Les lésions disparaissent lentement en laissant une pseudo-atrophie généralement accompagnée d'une pigmentation brunâtre qui persistera encore de longs mois.

De tout ceci il est aisé de mettre en évidence les différents facteurs nous permettant de faire le diagnostic avec le véritable lichen-plan :

— le polymorphisme relatif des lésions ;
— les localisations atypiques ;
— les séquelles atrophiques et pigmentaires ;
— la transformation possible en dermatite généralisée exfoliante ;
— enfin, comme nous le verrons plus loin une structure histologique atypique.

Epstein considère que cette forme représente environ 20 % des cas de réactions cutanées dues à l'atébrine.

2° Dermatite eczématoïde :

Cette forme débute par l'apparition de *placards parakératosiques*. Ils sont érythémateux et parfois légèrement surélevés. Rapidement de la desquamation assez fine survient. Un examen minutieux permettra fréquemment de mettre en évidence de

petites vésicules de type eczéma. Dans ces cas un suintement assez intense ne tardera pas à se manifester : on est alors en présence de formes aiguës à évolution relativement rapide. Ces nappes eczématiformes peuvent confluer et le plus souvent évoluent vers la dermatite exfoliatrice généralisée.

Les lésions se localisent en particulier aux jambes, mains, avant-bras, cou et oreilles. Cette dernière atteinte aurait pour NISBET un caractère pathognomonique. On a noté à plusieurs reprises l'atteinte des ongles soit sous forme d'une pigmentation du lit et de la peau périphérique, soit sous l'aspect d'un véritable onyxis avec généralement pachyonyxis qui sans la concommitance des autres lésions cutanées pourrait rendre le diagnostic hésitant avec une onychomycose ou même une staphylococcie.

Le prurit est la règle ; son intensité est en rapport avec l'importance des lésions.

Au décours de l'infection il est courant de voir des rechutes. Ultérieurement des récidives temporaires ne sont pas rares.

Les séquelles cutanées les plus fréquentes à la suite de cette forme eczématoïde sont des dyschromies qui ne sont pas prurigineuses.

Cette forme apparaît dans l'ensemble comme d'un pronoctic plus sérieux que le type lichénoïde en raison de son caractère plus aigu et de son évolution plus fréquente vers la dermatite exfoliatrice généralisée.

EPSTEIN accorde qu'elle représente 53,8 % des cas étudiés.

3° Dermatite mixte lichéno-eczématiforme :

Cette forme bâtarde, individualisée récemment, est beaucoup moins fréquente que les deux précédentes. Elle superpose sur un même sujet des éléments des deux types : le début peut se faire par les papules, les taches érythémateuses ou par les deux à la fois. Chacune des lésions garde d'abord ses caractères particuliers, mais bientôt elles perdent le plus souvent leur spécificité et constituent des éléments hybrides de type papulosquameux avec parfois suintement, surtout au niveau des zones d'irritation locale. Les deux variétés de lésions peuvent cependant dans quelques cas conserver une évolution parallèle autonome.

Dans la majorité des observations on vit alors une transformation aboutissant à la forme généralisée exfoliante. En effet cette forme mixte représente à coup sûr une bonne partie des origines de la dernière variété que nous allons maintenant étudier.

4° Dermatite exfoliatrice généralisée :

Cette phase de l'affection représente l'aboutissement fréquent des deuxième et troisième formes et occasionnel de la première.

Elle donne à la maladie son caractère de gravité et peut assez souvent être le témoin d'une infection surajoutée.

Elle apparaît de la troisième à la huitième semaine après le début d'une des formes précédentes. Les lésions initiales, qui parfois semblaient s'atténuer,

marquent un réveil et une brusque poussée extensive se manifeste. Bientôt tout l'ensemble de la surface cutanée est intéressé. Des placards rouges, parfois violacés, se forment ; ils confluent rapidement pour ne laisser que de rares intervalles de peau saine. Ils sont le siège d'un suintement parfois important. Leur allure devient parakératosique et une desquamation presque généralisée laisse place à de nombreuses zones érosives. Dans certaines régions comme à la face interne des cuisses, le pubis, ces placards peuvent être remplacés par des papules ou des nodules violacés, de consistance assez dure devenant souvent verruqueux ou s'ulcérant. A ce stade toutes les lésions étudiées dans les trois formes précédentes peuvent également s'observer.

Le prurit est à peu près constant, il peut revêtir une grande intensité.

Nous sommes en présence d'un ensemble de signes présentant tous les caractères d'une grande érythrodermie de type toxique ou médicamenteux.

De plus des symptômes nets d'infection secondaire se surajoutent rapidement. Ils se traduisent localement par un suintement plus accentué, de l'œdème ; des adénopathies diverses, surtout inguinales, sont de règle. Enfin, des signes généraux peuvent se manifester, une température à 38° 5, notamment, est fréquente.

Des localisations diverses appparaissent dans un stade plus avancé : c'est ainsi qu'on peut voir des troubles des phanères en particulier des ongles : pachyonyxie, et des cheveux : alopécie en plaques.

L'atteinte des muqueuses se fait dans plus d'un tiers des cas, surtout au niveau de la cavité buccale et de la langue ; elle prend l'aspect soit de papules blanc-grisâtres réticulées (surtout après la forme lichénienne), soit d'une pigmentation bleue-noire apparaissant sur la ligne médiane de la voûte palatine et gagnant l'ensemble de la bouche. D'autres muqueuses peuvent être également touchées (estomac, rectum) ; on a vu l'extension des lésions cutanées au niveau du méat urinaire ou de l'anus où elles voisinent avec des éléments muqueux purs.

Des localisations oculaires ne sont pas rares : on peut ainsi rencontrer les divers degrés d'atteinte des globes oculaires : conjonctivite, kératite, ulcération cornéenne, etc...

Après la suppression des facteurs considérés comme déterminants (atébrine), l'évolution aidée par différentes thérapeutiques se fait en général assez lentement vers la guérison. Toutefois plusieurs observations d'exitus ont été faites : Epstein et Rosenthal en rapportent chacun un cas avec anémie aplastique et hépatite.

Des séquelles variées, s'étalant pendant des mois, parfois un à deux ans, font rarement défaut. Au niveau des papules lichénoïdes s'installe une pigmentation brune quelquefois bleuâtre. Elle est particulièrement accentuée sur les épaules et la nuque bien que, dans ces régions, la densité des éléments lésionnels pendant la période d'état soit relativement faible. Il convient d'accorder un rôle aux radiations

solaires. Chez les indigènes au contraire, on observait fréquemment une dépigmentation.

La chute des ongles est constante chez les sujets atteints d'onyxis. Les alopécies sont persistantes.

Aux placards érythémateux succède généralement une atrophie cutanée cicatricielle. Des plaques de sclérodermie ne sont pas rares. Dans les régions sévèrement atteintes on note une réduction ou même une absence des sécrétions sudoripares et sébacées.

D'une façon générale la peau se trouve pour un certain temps très sensible aux irritants les plus divers.

PRONOSTIC

Il varie suivant les sujets et les formes. Il est généralement bon, surtout si le malade est hospitalisé. Les lésions lichénoïdes disparaissent lentement mais ne récidivent pas. Les lésions eczématoïdes disparaissent rapidement mais peuvent revenir. En général c'est une question de semaines, le plus souvent de mois.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions sont réparties dans les diverses couches de la peau. Leur histologie varie naturellement avec le type de l'affection devant lequel on est en présence, aussi nous étudierons séparément chacune des formes au point de vue anatomique.

1° Type lichénien :

C'est d'abord l'atteinte de *l'épiderme :* en règle générale les diverses couches sont épaissies : le stratum corneum présente de l'hyperkératose, le stratum granulosum : de la granulose, la couche basale : de l'acanthose ; à ce niveau on note la présence de nombreux chromatophores.

Dans *le derme :* les papilles sont nettement allongées. On note une réaction inflammatoire diffuse mais peu intense. Elle accompagne une légère vasodilatation capillaire, et est constituée par des lymphocytes et des polynucléaires. Elle s'étend des couches profondes du derme à la portion superficielle du chorion sauf au niveau des capillaires et des glandes sudoripares.

Dans les régions supérieures du derme se trouvent de nombreux amas pigmentaires, soit dans le stroma,

soit inclus dans les macrophages. Ce pigment est de la mélanine. Au niveau des lésions muqueuses il serait ferrugineux. LIPPARD et KRAUER pensent que ce pourrait être de l'hémosidérine.

De tout ceci on voit qu'avec l'épaississement des couches épidermiques, la présence du pigment réparti dans les principales zones de la peau constitue un caractère essentiel.

2° TYPE ECZÉMATIFORME :

Epiderme : il a un aspect parakératosique : les cellules de la couche cornée ont gardé leur noyau, quant au stratum granulosum il a généralement disparu. La couche basale est infiltrée, œdématiée et liquéfiée : elle présente de l'acantholyse.

Derme : l'élongation régulière des papilles dermiques simule le psoriasis. Il existe un œdème de la partie supérieure du derme avec vaso-dilatation capillaire intense. De nombreuses cellules inflammatoires infiltrent toute cette région. Suivant la période l'aspect variera : en poussée aiguë on aura des polynucléaires, plus tard à la période chronique ou de régression ce seront surtout des lymphocytes. Souvent on trouve également des fibroblastes, des histiocytes, voire des polynucléaires éosinophiles. Cette infiltration se fait avec le maximum d'intensité au niveau des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares, et en général dans les couches profondes du chorion.

Dans ce type également on note l'existence d'amas pigmentaires d'origine mélanique. Toutefois ils respectent l'épiderme et restent localisés dans les couches supérieures du derme.

Le tissu sous-cutané est toujours indemne de toute lésion.

3° Type mixte lichéno-eczématique :

L'histologie de ce type ne présente pas de caractères particuliers différents des deux formes précédentes puisque cliniquement il n'en est que la juxtaposition. L'aspect envisagé variera donc suivant l'élément biopsé.

4° Type exfoliant généralisé :

Là encore nous retrouvons les deux sortes de lésions, mais tous les caractères histologiques sont généralement exacerbés.

La couche basale est en pleine dégénérescence acantholytique (cf. forme eczématoïde) avec de nombreuses inclusions pigmentaires (cf. forme lichénienne).

L'infiltrat cellulaire du derme est très important, on y rencontre au début des polynucléaires puis des lymphocytes, des histiocytes et des fibroblastes.

Dans l'ensemble, les lésions, tout en ayant des caractères fondamentaux identiques, diffèrent suivant les types considérés. Elles conservent toujours les tendances tissulaires des formes dont elles dérivent : c'est ainsi que dans une coupe d'élément déri-

vant des papules lichéniennes ayant conflué en placards érythémateux on verra toujours un net épaississement du stratum granulosum, jusqu'à la période desquamative, avec dans la couche basale des inclusions pigmentaires importantes.

Notons enfin qu'à ce stade les lésions étant fréquemment infectées secondairement, cette infection se traduira par ses signes habituels, en particulier par une réaction inflammatoire encore plus intense, spécialement à polynucléaires.

5° Nécropsie :

Ici se place un intéressant rapport de Rosenthal qui eut l'occasion de pratiquer l'autopsie d'un soldat mort d'une forme généralisée, consécutive au type lichen-plan. Voici brièvement énumérées les conclusions de ce rapport :

— *Peau :* grande forme érythrodermique ;
— *Sang :* anémie aplastique ;
— *Cœur :* foyers d'hémorragie et nécrose du myocarde ;
— *Plèvres :* épanchement bilatéral ;
— *Poumons :* œdème pulmonaire ;
— *Rate :* congestionnée ;
— *Cerveau :* hémorragies intraventriculaires ;
— Ecchymoses du diaphragme et des viscères en général ;
— *Foie :* hépatite subaiguë : dégénérescence, cellules inflammatoires chroniques. Cellules de Kupfer remplies de mélanine.

A la lumière ultra-violette : fluorescence verte (le malade avait arrêté la prise d'atébrine 6 semaines avant sa mort).

6° Examen du sang :

— *Cytologie :* dans les deux tiers des cas on constate une anémie aplastique nette. Dans la série blanche, une lymphocytose est vue dans 70 % des cas, avec parfois une éosinophilie relative.

— *Parasitologie :* on trouve le plasmodium dans un tiers des examens, ce qui n'a rien d'extraordinaire, l'affection apparaissant chez des paludéens.

— *Chimie :* calcémie : abaissée à 8 milligrammes surtout dans la grande forme ;
protéinémie : également abaissée ;
le taux du phosphore est à environ 5 mg. p. cent ;
abaissement du rapport sérine/globuline.

— Temps de sédimentation : généralement normal dans le type lichen-plan. Il est augmenté dans 70 % des cas eczématiques ou mixtes et toujours dans les formes exfoliatrices généralisées.

DIAGNOSTIC

Nous n'avons pas l'intention d'envisager ici dans le détail le problème du diagnostic différentiel qui en réalité se pose peu.

Nous avons vu que dans la forme lichénoïde nombre de caractères distinctifs permettent, si besoin est, de faire le partage avec le vrai lichen-plan. Plus délicat toutefois est le diagnostic avec certaines papules syphilitiques secondaires ; l'étude des antécédents, les examens sérologiques et le contexte clinique aideront à aiguiller une opinion parfois hésitante.

Dans toutes les formes le diagnostic morphologique des lésions nous laisse entrevoir toute la complexité qui se cache derrière le terme de « réaction cutanée » employée par certains auteurs. Cette complexité va nous inciter à rechercher la solution d'un problème important qui est celui du diagnostic étiologique. Il trouvera tout naturellement sa place au chapitre suivant.

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Nous avons jugé plus commode de ne faire qu'un seul chapitre de ces deux matières. Le diagnostic étiologique et le mécanisme pathogénique de la dermatite atébrinique sont, en effet, intimement liés.

Nous envisagerons d'abord le rôle de premier plan joué par l'*atébrine,* puis les *facteurs externes* (régionaux, etc...), les *facteurs internes* (individuels, etc...) et enfin divers *autres considérations étiologiques.*

1° Rôle de l'atébrine :

Comme le bref aperçu historique du début nous l'a laissé entrevoir, les différents auteurs sont unanimes à trouver dans l'atébrine le facteur déclenchant de l'affection. Tous les cas étudiés se manifestèrent chez des sujets paludéens traités par ce dérivé acridinique. Seul Findlay prétend avoir observé des troubles identiques sans qu'on puisse noter dans les antécédents des sujets une quelconque médication atébrinique ; ses statistiques, il est vrai, ne portent que sur un nombre de cas extrêmement réduit et de plus ont été établies en Afrique Occidentale qui, on le verra, n'est pas la patrie d'adoption de la maladie.

Les doses d'atébrine habituellement employées sont de l'ordre de 0 gr. 10 par jour. On a remarqué que l'éclosion de la dermatose se faisait fréquemment chez des sujets qui, pour des raisons diverses, avaient dépassé cette posologie ; toutefois cette particularité n'est pas constante.

Nelson a pratiqué sur des volontaires des expériences qui démontrent d'une façon péremptoire la responsabilité de l'atébrine. Rien ne résumera mieux ce rôle que le schéma de l'une de ses observations :

Chez un militaire, on fait une cure suppressive à la dose de 0 gr. 4 par semaine (relativement faible). Au bout de deux mois de ce traitement, apparition d'un lichen-plan atypique qui prend rapidement un aspect généralisé avec formation de bulles ; il évolue finalement vers une dermatite exfoliante généralisée avec atteinte de tous les téguments, alopécies, lésions unguéales importantes, etc. Des tests cutanés (de type percuti-réaction) à l'atébrine pratiqués par l'auteur se révèlent positifs.

On supprime alors l'atébrine. Ceci se passe en été 1943.

En avril 1944, on reprend la médication aux mêmes doses que précédemment ; 3 jours plus tard débute au niveau des yeux et des oreilles une dermatite qui se généralise avec œdème, suintement, desquamation. Soixante-douze heures après ce début un test pratiqué est hyperpositif de type papulo-vésiculeux.

Ces faits sont particulièrement démonstratifs.

Comment expliquer les réactions des sujets ainsi traités ? Doit-on parler de l'existence d'une toxicité

vraie de l'atébrine ? Nous ne pensons pas qu'il faille le considérer au sens rigoureux du mot. On n'a pu mettre en évidence, en effet, une dose-seuil bien déterminée à partir de laquelle les phénomènes toxiques apparaissent. Si dans un grand nombre de cas les doses employées étaient de 0 gr. 60 ou 0 gr. 40 par semaine, dans beaucoup d'autres elles étaient moindres. Il faudrait plutôt envisager une dose-seuil de toxicité fonction des individus. Signalons une observation de WHITTEHILL qui nous rapporte le cas d'une infirmière des Services de santé américains, que son travail mettait en contact permanent avec la drogue : elle présenta un rash éruptif localisé aux paupières ; un test aux cosmétiques fut négatif alors qu'un autre à l'atébrine se révélait nettement positif (érythémato-vésiculeux). Cette dernière particularité est intéressante car elle montre une sensibilité manifeste au produit sans qu'un traitement antipalustre parallèle possible ne joue un rôle déterminant.

Cet exemple semble donc confirmer l'hypothèse d'une sensibilité individuelle à la drogue en fonction indépendante des doses reçues. Pour certains sujets des quantités minimes seraient déterminantes de l'affection alors que pour d'autres des doses relativement élevées ne provoqueraient aucune manifestation.

Mais comment peut-on envisager le mécanisme de cette sensibilité ? Doit-on parler d'Allergie ? Ceci paraît difficile puisque la molécule d'atébrine, de structure relativement simple, est centrée autour d'un noyau acridinique, indépendante, par conséquent, de

toute constitution protéinique. Un autre fait combat également cette hypothèse : s'il est vrai que la plupart des auteurs ayant pratiqué chez leurs malades des tests cutanés à l'atébrine, trouvaient toujours un résultat positif, on doit remarquer qu'après la disparition des lésions, la grande majorité constate alors des résultats négatifs. Ceci est logique, en effet s'il s'agissait d'allergie vraie, un test pratiqué, au cours d'un traitement atébrinique sur un individu exempt de lésions de dermatite, aurait vraisemblablement montré une réponse positive : or il n'en est rien. Ceci peut paraître regrettable, dans un sens, car nous aurions sans doute un moyen d'apprécier la sensibilité de tel ou tel sujet à l'atébrine et par conséquent de prévoir dans une certaine mesure ses réactions ultérieures. Quoiqu'il en soit, on ne peut donc considérer cette efflorescence cutanée comme un phénomène allergique ; la positivité du test ne serait que la traduction locale de la réaction cutanée vis-à-vis du produit sans qu'il y ait participation d'un mécanisme humoral.

Donc en l'absence d'une démonstration plus probante, nous nous en tiendrons à l'hypothèse d'une toxicité relative de l'atébrine par rapport aux individus. Il n'est pas inutile de faire ici un rapprochement avec les accidents cutanés survenus naguère lors de l'emploi de l'acridine dans le traitement de la gonococcie. Ces diverses manifestations tiennent-elles au noyau acridinique ? C'est fort probable, mais la toxicité du produit ne se manifeste que chez un sujet dont le métabolisme général, bouleversé plus

ou moins par des conditions diverses, entraîne une sensibilité particulière de la peau au moment où la concentration plasmatique en atébrine paraît dépasser un certain seuil.

En conclusion, nous pouvons objectiver les faits par un graphique (fig. 1).

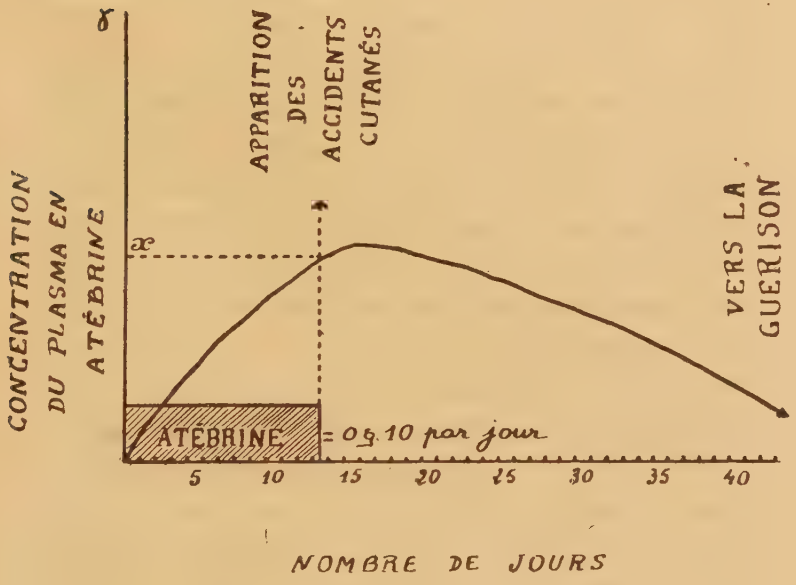

Fig. 1.

Commentaire du graphique. — Dans un traitement normal antipalustre, on donne 0 gr. 10 par jour afin qu'au bout d'un mois la concentration sanguine soit suffisante, c'est-à-dire de 20 à 22 γ par litre. L'élimination du produit est très lente : 4 à 6 semaines.

Chez un sujet qui fera une dermatite les choses se passent de la façon suivante : supposons qu'après 13 jours de traitement son plasma ait atteint la concentration suffisante pour entraîner chez lui l'apparition des phénomènes cutanés morbides ; le lendemain on arrête la prise d'atébrine : à ce moment sa concentration (x) devient stationnaire puis peu à peu commence de diminuer pour devenir presque nulle en un temps variant de 4 à 6 semaines : or cette période correspond à la durée d'évolution des lésions dans un cas moyen de la dermatite. Il est donc patent que le sujet est sensible à une dose totale correspondant à la concentration plasmatique x et qui pourra même se trouver abaissée au cours d'administration ultérieure d'atébrine. S'il s'était agi d'un phénomène allergique, la réaction aurait eu lieu dès la prise des premières doses.

Il est intéressant d'autre part de noter que l'emploi d'un antipalustre nouveau : *SN 7618* (*Chloroquine*) a permis à des auteurs, américains en particulier, de constater des cas de lichen-plan exactement superposables à ceux que nous avons vus avec l'atébrine. Ceci tout en renforçant notre hypothèse de réaction toxique vis-à-vis des médicaments étudiés, permet de douter de la spécificité de ces manifestations. Ces observations ouvrent un problème nouveau où il ne serait peut-être pas impossible de prêter un certain rôle au paludisme lui-même, ou tout au moins à l'état réactionnel dans lequel il place tout l'organisme du sujet atteint.

2° Facteurs externes :

Toutes les considérations précédentes ne doivent pas nous faire perdre de vue un autre aspect de la question. Pourquoi, en effet, n'a-t-on signalé la dermatite atébrinique que dans une région centrée autour de la Nouvelle-Guinée et s'étendant aux îles voisines : Sonde, Carolines, Salomons, atteignant au sud l'Australie et même à l'ouest la Birmanie ?

Il est de fait qu'hormis les quelques cas de Findlay en Afrique Occidentale, aucune observation n'a été transmise d'autres régions du globe. Et cependant la zone tropicale est intéressée dans toute sa surface par le paludisme et de ce chef par le traitement atébrinique. Il semble y avoir dans ces régions des facteurs locaux importants. Quels sont-ils ? On a voulu faire jouer un rôle aux conditions climatiques : il est probable en effet que le Blanc supporte moins bien le climat et par conséquent constitue un terrain de moindre résistance où se développera l'affection ; les indigènes sont moins fréquemment atteints. On a incriminé également les méfaits des plantes de la jungle. Celle-ci, en effet, de par son importante végétation peut être à la naissance de micro-traumatismes nombreux (piqûres, érosions, etc..) qui n'en affectent pas moins d'une façon importante le revêtement cutané, pouvant ainsi favoriser et localiser l'apparition ultérieure de l'éruption.

En tous cas l'influence du milieu sur les sujets n'est pas douteuse et ses effets ne se font sentir qu'après un certain temps de contact : l'affection n'apparaît

généralement qu'après un séjour de 2 à 4 mois en Nouvelle-Guinée.

3° Facteurs internes :

Nous sommes donc amenés à envisager les facteurs dépendant du sujet lui-même, donc individuels.

D'aucuns pensent que la sensibilité personnelle à l'atébrine ne se manifeste sous forme cutanée que par l'intermédiaire d'une photosensibilisation des téguments. A l'appui de ceci de nombreuses observations montrent l'atteinte élective des régions exposées aux radiations solaires. D'autres soutiennent une opinion diamétralement opposée. Le partage est difficile à faire, les diverses localisations ne constituant pas un critère suffisant. Toutefois on peut admettre un certain rôle favorisant des radiations extrêmement intense de ces régions surtout dans l'apparition des pigmentations résiduelles. Pour des raisons identiques on a parlé de troubles de la circulation périphérique, et partant, d'un déséquilibre neuro-vasculaire, dont on saisit mal le mécanisme ; un état psychique particulier dû aux conditions de combat en pays hostile et impénétrable viendrait encore augmenter ce disfonctionnement.

Plus positifs sont les facteurs de carence et de dénutrition. Dans la grande majorité des cas observés, en effet, les malades étaient des soldats qui, depuis un certain laps de temps, vivaient dans des conditions alimentaires particulièrement défavorables (conserves, végétaux...) dues à l'irrégularité du

ravitaillement. Il est certain que tous étaient dans un état de carence vitamaminique et souvent calorique, manifeste. Une telle déficience expliquerait le terrain de moindre résistance plus que l'affection elle-même. Ajoutons à cela que très souvent, étant exposés constamment aux piqûres d'anophèles, ces sujets absorbaient des doses d'atébrine supérieures à la posologie habituelle.

4° Conditions étiologiques diverses :

L'Age. — La dermatite atébrinique peut se manifester à n'importe quel âge, mais présente un maximum de fréquence entre 20 et 40 ans.

Le Sexe. — Bien que la plupart des observations aient été faites surtout chez des militaires hommes, il n'y a aucune prédisposition particulière pour le sexe masculin et des cas furent aussi bien signalés chez des femmes.

La Race. — On note davantage d'individus atteints parmi les Blancs que parmi les indigènes, du moins en Nouvelle-Guinée, car en Birmanie les proportions paraissent équivalentes. Epstein constate que parmi les Blancs, les bruns sont plus souvent atteints que les blonds.

TRAITEMENT

1° Suppression de l'Atébrine :

Il est bien évident que partant du fait que l'atébrine est l'agent causal, le premier acte thérapeutique en présence de la dermatose sera de supprimer la médication. Et de fait cette suppression influe considérablement sur l'évolution : on ne voit plus apparaître d'éléments nouveaux et dans les formes simples le retour à la norme, avec naturellement les séquelles pigmentaires et autres, se fait en quelques semaines.

De toutes façons, il serait difficile d'espérer continuer l'atébrine malgré l'emploi d'un traitement local ou général des lésions. Dans certains cas, rares il est vrai, on a pu ainsi poursuivre la médication sans voir une poussée plus accentuée, mais jamais on obtient ainsi leur disparition. On court simplement le risque de voir une forme relativement bénigne se transformer en une érythrodermie exfoliante généralisée, ce qui, malgré tout, n'est pas un but à rechercher.

2° Traitements généraux :

Ainsi que nous l'avons vu dans les considérations étiologiques, on doit envisager avec intérêt le fait que

l'éruption se manifeste fréquemment chez des sujets carencés. Aussi devra-t-on les soumettre à un régime alimentaire hautement calorique mais non toxique, et à une vitaminothérapie intensive (vitamines B, C, PP). Les injections intra-musculaires d'acides aminés paraissent également parfois indiquées.

Les meilleures conditions d'hygiène hâteront la guérison et c'est en milieu hospitalier qu'elles seront réalisées au mieux.

3° Arséniothérapie :

Dans les formes lichénoïdes, Goldberg a expérimenté avec succès les arsénones (Mapharsen). Il fait deux injections de deux centigrammes par semaine. Dès la troisième injection le prurit disparaît, puis peu à peu les lésions s'effacent. Les résultats sont généralement bons, aussi bien vis-à-vis des éléments muqueux que cutanés. On doit cependant faire quelques restrictions : ce traitement n'est pas toujours d'une inocuité absolue : une réaction à 38° 5 - 39° accompagnée de nausées, de vomissements, peut apparaître environ six jours après la première injection et durer quarante-huit à soixante-douze heures. Un ictère traduisant le réveil par l'arsenic d'une hépatite latente n'est pas impossible. On fait d'ailleurs rétrocéder rapidement ces manifestations en injectant du sérum glucosé intra-veineux et en administrant des acides aminés par voie buccale.

D'autres essais ont été faits avec divers arsenicaux : le 914, par exemple, a été employé. Des résul-

tats variables on été enregistrés, mais dans l'ensemble des cas l'affection s'est montrée sensible à cette médication.

Il est troublant de rapprocher des faits de l'action obtenue sur le lichen-plan de nos régions avec les arsenicaux, pentavalents en particulier. Cette sensibilité des deux dermatoses à l'arsenic fait ressortir entre elles une parenté possible que nous avaient déjà inspiré certains aspects cliniques et anatomopathologiques.

4° Pénicillothérapie :

L'emploi de la pénicilline trouve son application logique dans les formes de dermatite exfoliatrice généralisée où une infection secondaire s'est créée et qui donne un certain caractère de gravité à l'affection. Dans ces cas Nisbet fait 150.000 U.O. le premier jour, puis continue les jours suivants en administrant quotidiennement 80.000 U.O. jusqu'à nette amélioration des lésions. Il est évident que ces doses peuvent être augmentées en cas de formes particulièrement sévères. La pénicilline, dans ces cas, contribue d'ailleurs d'une façon importante à la tolérance de la thérapeutique arsenicale que l'on a pu juxtaposer. Toutefois il paraît peu prudent de continuer cette dernière en présence d'une forme érythrodermique exfoliante.

Il sera enfin utile dans cette dermatite généralisée, de pratiquer des grands bains généraux dans une solution de permanganate de potassium à 1/5000.

De toutes ces considérations thérapeutiques, il faut retenir que, si dans certains cas rebelles (mais non en poussée aiguë de généralisation) les dérivés arsenicaux semblent indiqués, la sagesse commandera de s'abstenir la plupart du temps de médications intempestives et de laisser au seul traitement diététique et à la bonne nature le soin de diriger l'évolution favorable d'une affection dont malgré tout, les caractères de bénignité sont manifestes.

CONCLUSIONS

— La prophylaxie médicamenteuse antipalustre au cours de la guerre 1939-45 a montré, dans le Sud-Ouest du Pacifique, qu'elle pouvait donner naissance à des accidents cutanés.

— Ces accidents se présentent sous plusieurs formes : trois formes primaires : lichénoïde, eczématoïde, mixte lichéno-eczématoïde ; une forme secondaire : exfoliatrice généralisée.

Elles ont néanmoins des caractères anatomo-cliniques convergents.

— Le facteur déterminant paraît en être l'administration d'atébrine (quinacrine) à doses suppressives chez des sujets paludéens.

— Des facteurs associés et prédisposants tels : la sensibilité individuelle surtout, les conditions d'environnement, les troubles carentiels, les traumatismes répétés, etc... ont une importance qu'on ne saurait sous-estimer.

— Limportance de ces accidents est, certes, à prendre en considération et devra influer radicalement sur la conduite du traitement antipalustre ultérieur des sujets présentant ces troubles.

— Un des caractères essentiels est la bénignité relative de ces phénomènes dont le traitement est au premier chef la suppression de l'agent causal : l'Atébrine.

Vu : *le Doyen :*

L. Binet.

Vu : *Le Président :*

M. Lavier.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

BAGBY (J.-W.). — A tropical lichen-planus-like disease. (*Arch. of Dermat. & Syphil.*, 1945, july, v. 52, n° 1, pp. 1-5, 6 fig.)

EPSTEIN (E.). — The lichen-planus-eczematoïd Dermatitis complex of the Southwest Pacific. A study of 65 cases. (*Bull. U. S. Army Med.* Sept., 1945, déc., v. 4, n° 6, pp. 687-694.)

FINDLAY (G.-M.). — Mépacrine and lichen-planus (correspondence). (*Lancet*, 1946, feb. 16, p. 252.)

GOLDBERG (L.-C.). — An unusual lichenoïd dermatosis (*Journ. Americ. Med. Ass.*, 1946, mar. 23, v. 130, n° 12, pp. 775-780, 10 figures.)

LIPPARD (V.-W.) and KRAUER (G.-L. Jr). — Pigmentation of the palate and subungueal tissues associated with suppressive quinacrine hydrochloride therapy. (*Amer. Journ. Trop. Med.*, 1945, nov., v. 25, n° 6, pp. 469-471.)

LUTTERLOCH (Ch. et H.) and SHALLENBERGER (P.-L.). — Unusual pigmentation developing after prolonged suppressive therapy with quinacrine hydrochloride. (*Arch. of Dermat. & Syph.*, 1946, april, n° 4, p. 349.)

MOHR (W.). — Atebrin-Ueberempfindlichkeit. (*Deut. Tropenmed. Ztschr.*, 1944, apr.-may, v. 48, n°s 7-10, pp. 177-182.)

NAYUDU. — Malaria and its treatment by synthetic remedies : atebrin and plasmochin. (*Indian M. Gaz.*, sept. 1937.)

NELSON (L.-M.). — Dermatitis from atabrine. (*Bull. U.S. Army Med. Dept.*, 1945, dec., vol. 4, n° 6, pp. 725-727.)

NISBET (T.-W.). — A new cutaneous syndrome occuring in new Guinea and adjacent Islands. Preliminary reports. (*Arch. Dermat. & Syphil.*, 1945, oct., v. 52, n° 4, pp. 221-225.)

NOOGIN and CALLOWAY. — Generalized exfoliating erythroderma following atabrine (Report of a case). (*North. Carolina J. M.*, may 1942.)

ROSENTHAL (J.). — Atypical lichen-planus. (*Amer. J. Path.*, 1946, may, v. 22, n° 3, pp. 473-491, 4 fig.)

SCHMITT (Cl.), ALPINS (O.) and CHAMBERS (G.). — Clinical investigations of a new cutaneous entity. (*Arch. Dermat. & Syph.*, 1945, oct., v. 52, n° 4, pp. 226-228, 9 fig.)

STOREY. — Toxic exanthema following prolonged atabrine administration and resembling brill's typhus fever. Report of a case. (*J. M. A.* Georgia, aug., 1938.)

WHITEHILL (R.). — Skin sensitivity due to atabrine. (*Bull. U. S. Army Med. Dept.*, 1945, dec., v. 4, n° 6, pp. 724-725.)

(Editorial). — Untowards reactions attributable to atabrine. (*Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1945, dec., 15, v. 129, n° 16, pp. 1.091-1.093.)

(Editorial). — Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (SN 7618). (*Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1946, april 20, v. 130, n° 16, pp. 1.069-1.070.)

(Editorial). — Atypical lichen-planus and mepacrine. (*Lancet*, 1945, dec. 1, pp. 711-713, 2 fig.)

Imprimerie de Persan-Beaumont - 80, avenue Wilson, Persan
Dépôt légal année 1947, 2e trimestre, n° 23.581-6.